

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. H. v. Meyenburg].)
(Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. Zollinger.)

Über die granulomatöse Periglomerulitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Fritz Former

von Königsberg

Genehmigt auf Antrag von Prof. H. v. Meyenburg

Zürich 1949



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL



Sonderdruck aus
«Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie»
Vol. XIII (1950), Fasc. 1.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn P.-D. Dr. H. Zollinger für die Überlassung des Themas sowie für die lebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Über eine eigenartige Form der interstitiellen Nephritis wurde zuerst 1936 von *Wegener*, später von *Litzner* und *Heilmann* und schließlich von *Zollinger* berichtet. Sie ist charakterisiert durch periglomeruläre Granulombildungen, zusammengesetzt vorwiegend aus epitheloiden Zellen, Lymphocyten und Plasmazellen.

Im nachfolgenden soll an Hand von fünf derartigen Fällen versucht werden, die Pathogenese und Aetiologie dieser granulomatösen Periglomerulitis näher zu beleuchten. Diese fünf Fälle sind die einzigen einschlägigen Beobachtungen, welche wir in den letzten zehn Jahren am hiesigen Pathologischen Institut unter etwa siebzehntausend Autopsien finden konnten.

Fall 1: 37jähriger Mann. Medizinische Universitätsklinik Zürich (Prof. *Löffler*).

Ende Januar 1943 zunehmende Schwellung der Nasenschleimhaut. Starke Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Subfebrile Temperaturen. 23. 3. vollständiger Verschuß der Nase, Descensus des Prozesses in den Larynx, Tracheotomie. Rötlicher Auswurf. Leichte Ödeme, Geschwollene Fingergelenke. Wiederholt starkes Erbrechen. Rest-N 71,6 mg%. Im Urin fanden sich spärlich Leukocyten, reichlich Erythrocyten, wenige granulierte und Wachszylinder. Die Urinmenge ging von normalen Werten auf 600—300 ccm pro die zurück bei einem spez. Gewicht von 1009—1011 und 2‰ Eiweiß. Weitere Befunde siehe Tabelle. 28. 9. plötzlicher Exitus, wahrscheinlich wegen einer Lungenblutung.

Klin. Diagnose: Pneumonia abscedens, Bronchiectasiae, Periarteriitis nodosa.

Path.-anat. Diagnose: (S. 1179/43) Granulomatöse Periglomerulitis. Perivaskulitis in Nieren, Lungen und Milz. Haemorrhagisch-abscedierende, teils chronische lobuläre Pneumonie, übergreifend auf die Gefäße, Lungenödem. Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis chronica mit akutem Schub. Herdförmige Pflasterzellmetaplasie des Epithels der Luftwege. Status nach Tracheotomie. Akuter Schub bei chronischer Lymphadenitis (bronchial und hilär). Pleuritis chronica adhaesiva bds. Chronisch entzündliche Milzschwellung

mit akutem Schub. Haemosiderose der Milz. Herdförmige akute interstitielle Hepatitis mit zentraler und intermediärer mittelgroß-tropfiger Verfettung. Rindenadenom der rechten Nebenniere. Herdförmige entzündliche Infiltrate in beiden Nebennieren. Exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel. Hydropericard. Ascites 600 ccm. Knöchelödem. Meteorismus des Magens und der oberen Dünndarmschlingen. Hirnödem 1700 g. Nieren: 16 : 8 : 3½, Gewicht 410 g. Kapsel mäßig gut abziehbar, Oberfläche glatt, weißdunkelrot gefleckt. Rinde 12 mm. Markpapillen rotbraun.

Fall 2: 24jährige Frau. Oto-rhino-laryngologische Universitäts-Klinik Zürich (Prof. Nager).

Beginn der Erkrankung im Herbst 1944 mit Husten, Heiserkeit und Erstickungsanfällen. Rhino-Pharyngo-Laryngo-Tracheitis sicca mit epitheliomartiger, subglottischer Schleimhautveränderung. Gleichzeitig wurde eine in Abheilung begriffene Primärlungentuberkulose angenommen. Große Borken an der Tracheawand, Ozaenaartiger, foetider Auswurf. Starke Atmungsbehinderung. Im August 1945 starke Dyspnoe mit in- und expiratorischem Stridor. Tracheotomie. Hierauf trat eine geringfügige Besserung ein. Im Herbst 1945 Bronchopneumonie in beiden Unterfeldern, die nach Therapie mit Elkosin und Penicillin abheilte. Kurz darauf kam es erneut zu einer Aspirationspneumonie, der die Patientin erlag.

Klin. Diagnose: Ozaena der oberen Luftwege mit rezidivierender Aspirationspneumonie.

Path.-anat. Diagnose (S. 1427/45): Rhinitis atrophicans, übergehend auf Rachen, Larynx und Trachea. Pflasterzellmetaplasie der Luftwege bis in die Trachea. Status nach Tracheotomie. Chronische bronchogene Herdpneumonie, rechts mit multiplen Zerfallsherden. Thrombovasculitis pulmonalis. Multiple bronchopneumonische Herde. Kleine gereinigte Zerfallshöhlen im linken Lungenunterlappen. Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva totalis rechts. Entzündliche Schwellung der Hilus-, Bifurkations- und Paratracheallymphknoten. Chronisch entzündliche Milzschwellung. Granulomatöse Periglomerulitis. Multiple kleine anaemische Niereninfarkte. Exzentrische Hypertrophie des rechten Herzens. Chronische interstitielle Myocarditis. Durchgängiges Foramen ovale. Chronische Stauung und geringgradige Verfettung der Leber. Trübe, anaemische Organe. Hirnödem. Nieren: 11 : 5 : 3½. Gewicht 300 g. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt, gelbbraunviolett mit mehreren flohstichartigen roten Punkten. An mehreren Stellen kleine gelbe Herde, die auf Schnitt gleiche Farbe und Keilform zeigen. Markrindengrenze deutlich. Rinde 5—6 mm breit mit leicht verwaschener Zeichnung.

Fall 3: 70jährige Frau. Schwesternhaus vom Roten Kreuz, Zürich (P.D. Dr. Gloor-Meyer).

Im Sommer 1946 schwere Bronchitis, ein Jahr später erneut schwere Bronchitis mit arthritischen Schmerzen in den Schultern. Zur gleichen Zeit Bandwurmkur. Anfang 1948 Colitis mit geringen Beschwerden. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme. Es gingen fast alle Haare verloren. Schmerzen in den Knöcheln. Septischer Fieberverlauf. Hypochrome Anaemie. Histaminrefraktäre Achylie. Wiederholtes Erbrechen. Rest-N 38 mg%, Xanthoprotein 43. Im Urin Spuren von Eiweiß, wenige Leukocyten, einzelne Erythrocyten und granulierte Zylinder. Die Urinmenge betrug in den letzten Tagen vor dem Tode bei einem spez. Gewicht von 1010—1012 900—800 ccm. Wiederholt angesetzte Blutplatten waren negativ.

Klin. Diagnose: Status febrilis ungeklärter Aetiologie. Herdnephritis.

Path.-anat. Diagnose (S. 448/48): Herdförmige interstitielle Myocarditis. Herdförmige Glomerulonephritis mit Periglomerulitis. Infizierte Nierencyste. Blasenödem mit beginnender Cystitis granulatis. Exzentrische Hypertrophie von re. Kammer und Vorhof. Lipomatosis cordis. Verfettung von Myocard und Leber. Chron. Bronchitis. Hypostatische Pneumonie. Lungenödem. Divertikel im obersten Jejunum. Milzcysten. Nieren: re. 15 : 7 : 2½, li. 14 : 6 : 3. Gewicht 290 g. Schwarzblaue Verfärbung. Rindenmarkgrenze wenig deutlich, Rindenbreite ca. 6 mm. Im Rindenbereich stecknadelspitzgroße, gelbliche Stippchen neben sternförmigen rötlichen Flecken. Oberfläche ist glatt.

Fall 4: 66jährige Frau. Schweiz. Pflegerinnenschule Zürich (Frl. Dr. Birnstiel).

Im Jahre 1933 wurde eine Mitralstenose festgestellt. 1933—36 mehrfach in den Unterschenkeln sehr starke Schmerzen (arterielle Embolien?). Im Juni 1937 Hemiplegie. Februar 1938 Amputation der li. Mamma wegen Carcinoms. Seit Herbst 1943 allmähliche Verschlechterung des Zustandes, stets sehr müde. Am 5. 2. 1944 morgens mehrmals Erbrechen, mittags Temperatur 41°. Parese der li. Körperhälfte. Am nächsten Tag abends Exitus. Blutplatte in vivo: Dissoziierter Pyococcus aureus.

Klin. Diagnose: Staphylococcensepsis, chron. Endocarditis der Mitral- und Aortenklappen.

Path.-anat. Diagnose (S. 150/44): Endocarditis chronica fibrosa recidivans valvulae mitralis mit frischen verrucösen Auflagerungen. Endocarditis verrucosa valvulae aortae. Großes fibröses Aneurysma der Spitze des li. Ventrikels. Großer, wandständiger Thrombus im li. Herzohr und Vorhof. Hypertrophie des li. Ventrikels. Chron. entzündliche Milzschwellung. Granulomatöse Periglomerulitis. Chron. Stauungsorgane. Gereinigte große Cyste

im re. Nucleus caudatus. Infarktschrumpfniere bds. Kyphose der Lendenwirbelsäule. Nieren: re. $8\frac{1}{2} : 5\frac{1}{2} : 2$, li. $9\frac{1}{2} : 5 : 2$. Gewicht 100/80 g. Oberfläche zeigt zahlreiche dunkelgefärbte, spaltförmige Narben. Rinde verschmälert. Schleimhaut zart.

Fall 5: 30jähriger Mann. Medizinische Universitätsklinik Zürich (Prof. Löffler).

Seit Juli 1943 ständig müde, Nachtschweiße, zunehmende Blässe, seit September 1943 wechselnde Schmerzen in beiden Oberschenkeln und Ellbogen. Husten, etwas Auswurf. Geringgradige Gewichtsabnahme. Gehäuftes Nasenbluten. Starkes Erbrechen. Temperaturschübe von septischem Charakter bis 39° . Aorteninsuffizienz mit zusätzlichem Herzfehler (offener Ductus Botalli?). Von Ende Dezember 1943 an zunehmender Anstieg des Rest-N bis 202 mg%, Xanthoprotein 110. Am 18. 1. 1944 fast vollständige Anurie, 50 ccm, spez. Gewicht 1010 g. Im Urin 0,2—0,8% Eiweiß, ziemlich viele Leukocyten, einzelne Erythrocyten und wenige granulierte Zylinder. Blutplatte: Streptococcus pyogenes non haemolyticus. Plötzlicher Exitus am 20. 1. 1944 unter dem Bilde einer Uraemie.

Klin. Diagnose: Endocarditis lenta.

Path.-anat. Diagnose (S. 72/44): Endocarditis polyposa et ulcerosa valvulae aortae. Kong. Defekt des Septum interventriculare mit Pulmonalstenose. Perforation der hinteren Aortenklappe. Übergreifen der polypösen Endocarditis durch das offene Septum auf den Conus pulmonalis. Exzentrische Hypertrophie des li. Herzens. Löhleinsche nichteitrige Herdnephritis. Granulomatöse Periglomerulitis schweren Grades. Nierenödem. Stauungsinduration der Lungen. Lungenödem. Bronchopneumonie aller Lappen. Stauung und Ödem der Leber. Hydrothorax. Hydropericard. Ascites mäßigen Grades. Nieren: re. $11 : 6\frac{1}{2} : 3\frac{1}{2}$, li. $12 : 6 : 3\frac{1}{2}$. Gewicht : 220/250 g. Von weicher, fast gallertartiger Konsistenz. Oberfläche lehmfarben mit dunkelvioletten Gefäßen. Undeutliche Markrindenzeichnung, die Rinde springt etwas hervor und zeigt eine sehr feine weiße Körnelung. Nierenbecken blaß. Schleimhaut zart.

Histologische Untersuchung.

Da die Veränderungen qualitativ in allen fünf Fällen dieselben sind, werden sie hier gemeinsam beschrieben. Folgende Färbungen wurden angewendet: Häm.-Eos., Sudan, v. Gieson, Weigert (Elastin), Masson-Trichrom (modifiziert nach Goldner), Membranfärbung nach Kimmelstiel und Wilson¹.

¹ Siehe auch *Fr. Roulet*: Methoden der path. Histologie, Springer, Wien 1948, S. 303.

Die histologischen Schnitte zeigen ein sehr buntes Bild, in dem wir alle Übergänge vom unveränderten Glomerulus zum fibrinoid thrombosierten Schlingenknäuel weiter zur Proliferation und schließlich zum vollständig hyalinen Glomerulus finden. Es sind fast alle Glomeruli verändert; sie weisen, mit Ausnahme derjenigen mit gesunden Schlingen, eine verschieden ausgesprochene periglomeruläre Entzündung auf.

Besonders häufig sind Glomeruli erkennbar, die in einzelnen Schlingen fibrinoide Thromben zeigen, die restlichen Schlingen sind verbreitert und häufig blutleer. Es scheint dies das früheste Stadium der Glomerulusveränderung zu sein. Das Mesoangium weist eine v. Gieson-rot erscheinende Verbreiterung auf. Daneben kommt es offenbar auch hier zu fibrinoiden Einlagerungen, die sich nach v. Gieson gelblichrot, an einzelnen Stellen ausgesprochen gelb färben. Die Schlingenmembran ist hier von dem v. Gieson-roten Mesoangium gut abgrenzbar und zart, oft auch mit kleinen Verdickungen. Mit zunehmender v. Gieson-Gelbfärbung wird die optische Trennung von Schlingenmembran und Mesoangium schwieriger und schließlich unmöglich. Schlingenmembran und Mesoangium sind häufig aufgesplittert. Die Mesoangiumzellen erscheinen häufig vermindert, an anderen Stellen etwas vermehrt, einzelne pyknotische und zerfallene Kerne finden sich fast stets. Das Schlingenendothel ist im allgemeinen nicht verändert, gelegentlich eine geschwollene Zelle, hie und da ein pyknotischer Kern und Proliferation. Das Mesothel ist über den thrombosierten Schlingen nur selten darstellbar. Über den unveränderten Schlingen ist es meist gut ausgebildet und zeigt ganz vereinzelt Proliferation. Weiter haben sich um die thrombosierten Schlingen Histiozyten und öfters vereinzelte Segmentkernige angesammelt. Das Schlingenlumen ist im allgemeinen eng, vereinzelt sehr weit. Verklebungen des Glomerulus mit der Kapsel kommen vor, sind aber selten. Das Kapselepithel ist in dieser Phase im allgemeinen unverändert, gelegentlich zeigt sich eine geschwollene Zelle, hie und da beginnende Proliferation. Die Kapselmembran ist an einzelnen Stellen verdickt. Im periglomerulären Gewebe finden wir nur selten einzelne Lymphocyten und Plasmazellen.

Eine weiter vorgeschrittene Phase zeichnet sich durch ausgesprochene Proliferation aus (Abb. 1 b und 3). Das Kapselepithel ist im Bereich der Schlingenthromben im Sinne einer Halbmondbildung umgewandelt, die öfters den Glomerulus zu erdrücken

scheint. Im letzteren Falle finden wir einen kleinen Glomerulus mit fibrinoiden, häufiger aber hyalinen Schlingen. Die Halbmondbildung besteht aus länglichen Zellen verschiedener Größe, kleine, intensiv gefärbte sind vorherrschend, zirkulär gelagert, Lymphocyten, Plasmazellen und einzelne Erythrocyten zwischen v. Gieson-roten Fasern verschiedener Dicke. Gelegentlich sieht man zwischen den Fasern etwas blaßblaue Substanz (Membranfärbung). Periglomerulär finden wir, beginnend mit wenigen Lymphocyten und Plasmazellen, schließlich eine massive, die ganze Zirkumferenz des Glomerulus in mehrfacher Lage umgebende Zellansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen, epitheloiden Zellen und mehreren neutrophilen und eosinophilen Segmentkernigen. Diese Zellen liegen zwischen radiär ausstrahlenden v. Gieson-roten Fasern. In den periglomerulären Granulomen finden sich gelegentlich kleine Nekrosen. Die Kapselmembran ist zuerst an einzelnen Stellen verbreitert, bis es schließlich zur kreisrund geschlossenen Verdickung kommt. Die Membranverdickung ist nicht immer homogen, öfters wechseln blasse Stellen mit intensiv gefärbten ab. Die Kapselmembran ist bei starker Ausbildung des Halbmondes und der periglomerulären Granulombildung häufig in bis zu vier Lagen aufgesplittert. Der Kapselraum ist meist frei, gelegentlich enthält er einzelne Erythrocyten. Das Lumen der Tubuli ist strichweise mit Blut angefüllt. Die Glomeruli weisen auch in dieser Phase noch fibrinoide Thromben auf, doch läßt sich schon an vielen Stellen bindegewebiges Hyalin nachweisen. Das Mesoangium ist oft sehr stark verdickt und im allgemeinen v. Gieson-rot gefärbt. Die Mesothelzellen sind vermehrt, ebenso an einzelnen Stellen die Endothelzellen. Die verdickte Schlingenmembran läßt sich in den meisten Fällen vom verbreiterten Mesoangium nicht abgrenzen. Die Lumina der Schlingen erscheinen sehr eng.

Ein noch späteres Stadium zeigt mehr oder weniger umfangreich veränderte Glomeruli. Nur vereinzelt finden sich neben dem Hyalin noch fibrinoide Stellen (Abb. 4). Das Mesoangium ist klumpig verbreitert und zeigt v. Gieson-Rotfärbung sowie ein feines argyrophiles Netzwerk. Die Schlingen sind im Bereich der Mesoangiumverdickung ganz eng, teilweise völlig zusammengedrückt. Die Schlingenmembran ist optisch nicht mehr abzutrennen. Die Mesoangiumkerne erscheinen, abgesehen von einer Zu-

nahme des Chromatingehaltes, nicht verändert. Der ganze Glomerulus ist allgemein kernarm. An einzelnen Stellen sind die Schlingenlumina normal weit; hier läßt sich bei unverändertem Mesangium auch die Schlingenmembran abgrenzen. Häufig sind aber die Glomeruli vollständig hyalin. Verklebungen zwischen hyalin umgewandelten Schlingen und dem Kapselepithel sind sehr häufig. Das Mesothel ist über den hyalinen Stellen, im Gegensatz zu anderen Stellen, stets sehr gut dargestellt. Einzelne Mesothelzellen sind geschwollen, und gelegentlich findet sich Proliferation. Endothelzellkerne sind nicht mit Sicherheit von anderen Kernen abzugrenzen. Auch hier ist die Halbmondbildung aus vielen länglichen, häufig zusammengepreßt erscheinenden Zellen, einzelnen Lympho- und Leukocyten und teilweise sehr dicken Fasern (kollagenes Bindegewebe und Hyalin) zusammengesetzt. Die Proliferation hat sich völlig kreisrund um den Glomerulus ausgebildet. Die periglomerulären Granulome bestehen vor allem aus vielen epitheloiden Zellen, in der Mehrzahl in radiärer Einstellung und vielen länglichen, tangential angeordneten Zellen. Daneben sind die Granulome reich an Lymphocyten und neutrophilen Leukocyten, während Plasmazellen und eosinophile Segmentkernige zurücktreten. In Fall 1 finden sich besonders viele Eosinophile, bei Fall 3 nur wenige Neutrophile und Eosinophile. Häufig liegen einzelne Erythrocyten zwischen den Rundzellen. Die v. Gieson-Färbung ergibt zwischen den Zellen reichlich kollagenes Bindegewebe und hyaline Einlagerungen. Auch die sehr reichlichen argyrophilen Fasern verlaufen radiär. Die periglomerulären Anteile der ganz hyalinen Glomeruli enthalten nur spärlich neutrophile Leukocyten. Die periglomeruläre Entzündung, welche sich zuerst immer über den verdickten Kapselstellen entwickelt, erscheint später auch über der unverdickten Kapsel. In einzelnen Fällen sind benachbarte Glomeruli von einer gemeinsamen periglomerulären Granulombildung umgeben. Die Gram-Färbung der Nierenschnitte haben in allen Fällen negative Resultate bezüglich der periglomerulären Granulome ergeben. Die Kapselmembran ist meist verbreitert und oft im Bereich des Halbmondes nicht dargestellt.

In diesem Endstadium bietet also das periglomeruläre Granulom folgendes Bild: Peripher von der Kapsel folgen 1 bis 4 Schichten aus dicken v. Gieson-roten Fasern mit länglichen, tan-

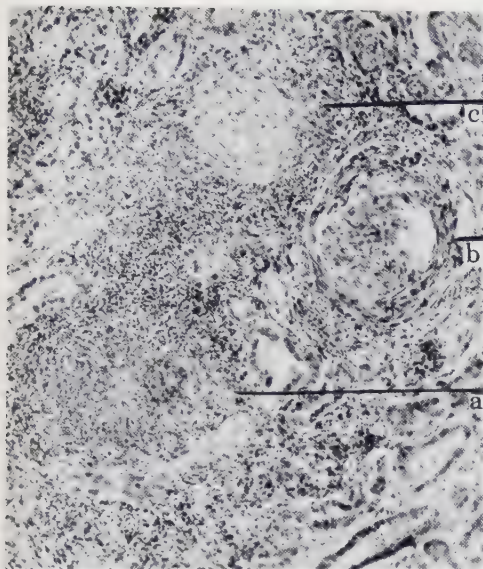


Abb. 1. Fall 3. a) vollausgebildete Periglomerulitis. b) Glomerulus mit thrombosierten Schlingen, Halbmondbildung und Periglomerulitis. c) hyaliner Glomerulus mit Periglomerulitis. H. E. Gefr. 90mal.

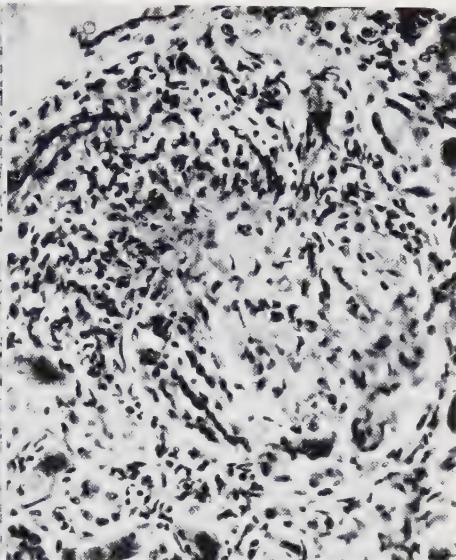


Abb. 2. Fall 3. Glomerulus mit fibrinoider Schlingenthrombose, Halbmondbildung und Kapselverbackung. Links unten im Bereich der Kapselverbackung beginnende Periglomerulitis. H. E. Gefr. 200mal.

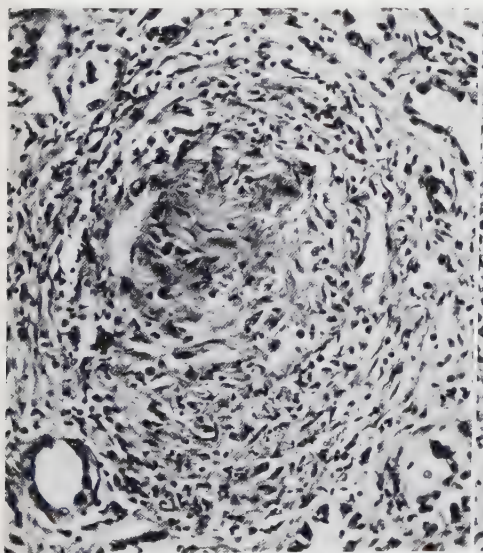


Abb. 3. Fall 1. Um die ganze Zirkumferenz des Glomerulus ausgebildete Periglomerulitis. H. E. Gefr. 180mal.

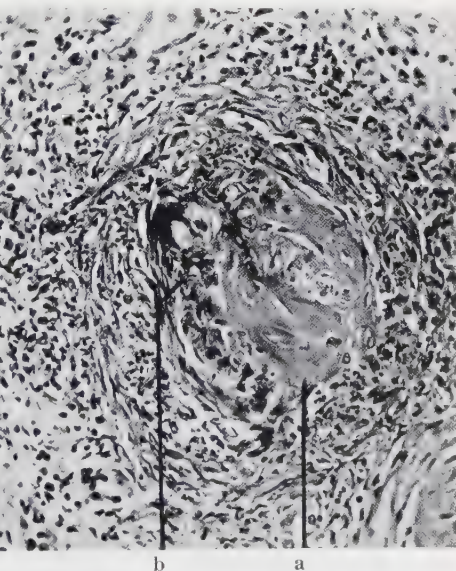


Abb. 4. Fall 4. Der Glomerulus ist zum großen Teil hyalin (a). Bei b alte Halbmondbildung. H. E. Paraffin 180mal.

gential stehenden Zellkernen, dann eine meist etwa viermal so dicke Schicht aus Rundzellen, Leukocyten und epitheloiden Zellen in einem Netz ganz feiner v. Gieson-roter Fasern. Einzelne, wieder etwas dickere, kreisrund angeordnete v. Gieson-rote Fasern mit tangential gestellten Zellen grenzen die periglomerulären Herde gegen das umgebende Gewebe ab. Häufig finden sich auch direkt am Glomerulus 2 bis 3 Schichten dickere, v. Gieson-rote Fasern mit länglichen Kernen. Granulombildungen, zusammengesetzt aus Lymphocyten, Plasmazellen, epitheloiden Zellen und Segmentkernigen ohne zentralen Glomerulus, halten wir für tangential getroffene periglomeruläre Anteile.

Die beschriebenen hyalin umgewandelten Glomeruli sind entweder nur von einem Lymphocytenhof umgeben oder liegen in einer noch stark proliferierenden Granulombildung; selten finden wir Glomeruli mit einer hyalin-bindegewebig umgewandelten periglomerulären Wucherung.

Quantitativ betrachtet, überwiegen in den Beobachtungen 1, 3, 4 und 5 die total oder partiell hyalinen Glomeruli vor den anderen Formen, während im Fall 2 die Mehrzahl der veränderten Glomeruli fibrinoid thrombosierte Schlingen aufweist und nur einzelne hyaline Glomeruli zu erkennen sind.

Das Interstitium zeigt, abgesehen von den Granulomen, noch herdförmige Infiltratbildungen, zusammengesetzt aus vielen Lymphocyten, weniger Plasmazellen, häufig einzelnen Eosinophilen und Histiocyten. Sie finden sich besonders stark in der Rinde, weniger in der Rindenmarkgrenze, hier häufig in perivascularer Anordnung. Die Papillen sind meist frei von Infiltraten. Außerdem sind Lymphocyten, Plasmazellen und einzelne Segmentkernige diffus verteilt. In allen Fällen besteht wohl ein Ödem, aber keine Fibrose. Die Gitterfasern und Tubulusmembranen sind zart und nicht zerstört, Tubulusdegeneration läßt sich in allen Beobachtungen häufig feststellen. Die Tubuluslumina sind meist eingeengt. Gelegentlich enthalten die Tubuli contorti I viele Erythrocyten. In den Sammelröhren finden sich häufig Eiweißzylinder. Die interstitiellen Kapillarlumina sind ebenfalls etwas eingeengt.

Die Sudan-Färbung ergibt geringgradige Fett- und Lipoidablagerungen in den Tubuli contorti I und in den Mesoangiumverbreiterungen. Die periglomerulären Granulome erscheinen fettbestäubt.

Arterien: Abgesehen von Fall 4 zeigen sämtliche Beobachtungen eine Arteriitis in den Nieren. Die Arterien weisen kleine perivascularäre, lymphoplasmocytäre Granulombildungen auf. In der zerstörten Gefäßwand finden sich Lymphocyten, einzelne neutrophile Leukocyten und Kerntrümmer. An einzelnen Stellen subendotheliale Wucherung mit abgehobenem Endothel. Die Elastica der Gefäße ist partiell aufgelöst. Die Media ist fibrinoid verquollen, gelegentlich mit hyalinen Stellen. In einzelnen Gefäßen ist die Media vorwiegend hyalin.

Allgemeine Organveränderungen.

Eine Endocarditis verrucosa der Aorten- und Mitralklappe zeigt Fall 4, Fall 5 eine Endocarditis polyposa et ulcerosa aortae mit Septumdefekt (Endocarditis lenta). In den Beobachtungen 2 und 3 bestand eine Myocarditis. Lympho-plasmocytäre Myocardinfiltrate zeigen die Fälle 2, 3 und 5. Eine Hypertrophie der rechten Kammer fehlt nur bei Beobachtung 5, eine solche der linken Kammer bei Fall 2 und 3. Die Hypertrophie der linken Kammer in den Beobachtungen 4 und 5 ist durch den Aortenklappenprozeß erklärt. Im Fall 1 kam es zu einer Hypertrophie der linken Kammer ohne Vorliegen eines Klappendefektes und ohne Blutdrucksteigerung.

Auffallend sind die starken Veränderungen im Bereich der oberen Luftwege der Fälle 1 und 2. Wir finden eine Rhinitis atrophicans mit gleichartigen Laesionen in Larynx, Trachea und Bronchien. Histologisch zeigen sich in der bindegewebig verdickten Submucosa herdförmige, öfters auch diffuse Infiltrate von Lymphocyten, Plasmazellen, wenigen eosinophilen und neutrophilen Leukocyten. Die Gramfärbung ergibt in Fall 2 auf der oberflächlichsten Schicht des Epithels viele grampositive Streptococcen und Diplococcen. Die Arterien der Trachea in Beobachtung 1 weisen häufig fibrinoide Verquellungen und perivasculäre lympho-plasmocytäre Infiltrate auf. In den Hiluslymphknoten und Paratrachealknoten finden sich massenhaft Lymphocyten, Plasmazellen und wenige Leukocyten.

In den Lungen sind die Alveolen in Fall 4 o. B., in den übrigen Beobachtungen mittelgroß und häufig herdförmig angefüllt, entweder mit desquamierten Alveolarepithelien, geronnener Ödemflüssigkeit und eosinophilen Fasern oder nekrotischen Neutrophilen, teilweise auch mit Erythrocyten und gelegentlich mit Lymphocyten, Fibroblasten und Bindegewebsfibrillen. Gruppenweise sind die Alveolen diffus mit Lymphocyten und Plasmazellen sowie einzelnen Leukocyten angefüllt. Einzelne Fremdkörperriesenzellen mit feinkörnigen Einschlüssen lassen sich in den Alveolen nachweisen. An den Lungengefäßen der Beobachtungen 1, 2 und 3 sehen wir das Übergreifen der z. T. chronischen Aspirationsherde einmal auf die Arterien, wobei es zu subendothelialen Wucherungen mit Abhebung des Endothels kommt. In der Media finden sich fibrinoide Verquellungen, in einzelnen Gefäßen vorwiegend hyaline Herde. Weiterhin greift der Lungen-

prozeß direkt auf die kleinen Venen über (Abb. 5), die größeren Venen sind meist leer, ganz vereinzelt lassen sich aber Thrombenmassen nachweisen (Abb. 6).

Alle Fälle zeigen eine chron. entzündliche Milzschwellung. In der Beobachtung 1 weisen einzelne kleine Arterien ebenfalls fibrinoide Verquellungen mit subendothelialer Wucherung und perivascularer lympho-plasmocytärer Granulombildung auf.

In allen Beobachtungen findet sich eine Stauungsleber. Fall 1 weist eine herdförmige akute Hepatitis auf. In den Fällen 1, 4 und 5 lassen sich lympho-plasmocytäre Infiltrate nachweisen.

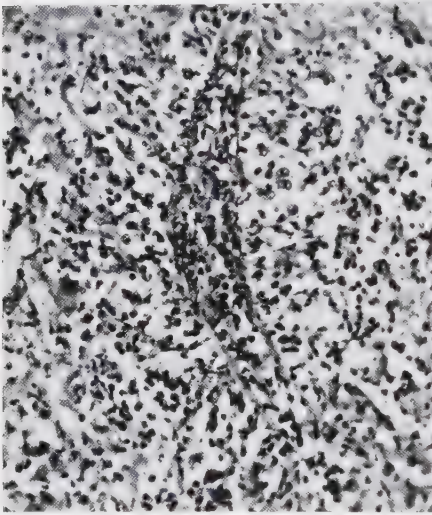


Abb. 5. Fall 1. Übergreifen des entzündlichen Lungenprozesses auf eine kleine Vene. H. E. Gefr. 240mal.

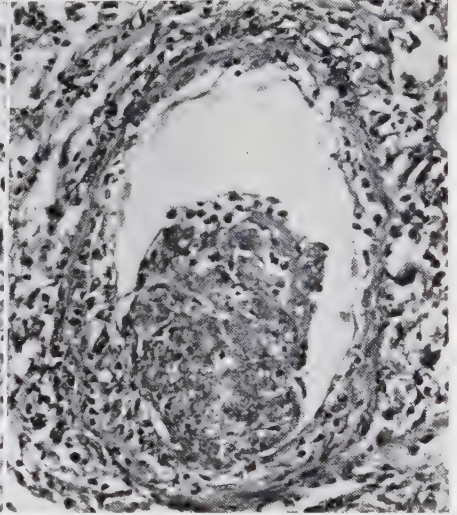


Abb. 6. Fall 1. Lungenvene mit Thrombus. H. E. Gefr. 180mal.

Besprechung.

Das Studium der Krankengeschichten läßt folgende übereinstimmende Merkmale erkennen.

Die Familienanamnese und die persönliche Vorgeschichte ergaben nichts Besonderes. Die Krankheit beginnt subakut mit intermittierendem Fieber von 36—40° (Fall 1 immer subfebril), häufigem Erbrechen (die Beobachtungen 2 und 3 hatten kein Erbrechen) und starken Schweißen. Abgesehen von Beobachtung 2 sind immer wechselnde Schmerzen und Schwellungen in der Muskulatur und in den Gelenken der Extremitäten vermerkt. Ferner zeigten sich in allen unseren Fällen starke Müdigkeit und

sehr blasse Gesichtsfarbe. Die Milz war nicht palpabel, die Leber leicht vergrößert. Die Krankheitsdauer betrug 6 bis 8 Monate (Fall 2 = 12 Monate).

Im Blut wurden eine fortschreitende Anaemie mit Hb-Werten von 38—85% und Erythrocytopenie, Leukocytose und Lymphopenie festgestellt. Das Differentialblutbild ergab starke Linksverschiebung (Fall 4 70% Stabkernige).

Da in den Beobachtungen 2 und 4 nur sehr mangelhafte klinische Untersuchungen vorliegen, beziehen wir uns bei Besprechung der weiteren klinischen Daten nur auf die Fälle 1, 3 und 5. Die Nierenausscheidung ergab zuerst immer normale Werte, dann entwickelte sich langsam in den Beobachtungen 1 und 5 eine Niereninsuffizienz. Die Urinmenge in der letzten Zeit vor dem Tode war stark vermindert, bei einem spez. Gewicht von 1009 bis 1012. Der Urin enthielt wenige Leukocyten (Fall 5 viele), stets vereinzelte Erythrocyten (Fall 1 reichlich), granulierte Zylinder und außerdem hyaline und Wachszylinder. Die Eiweißprobe ergab 0,2—2,0 ‰ Eiweiß. Der Rest-N zeigt erhöhte Werte in den Beobachtungen 1 und 5, ebenso die Xanthoproteinprobe bei den Fällen 3 und 5. Das Weltmannsche Koagulationsband war verkürzt. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war stark beschleunigt (Fall 4 normal). Der Blutdruck war in allen Fällen normal.

Weitere klinische Daten werden in nachfolgender Tabelle für alle fünf Fälle gesondert gebracht.

	1	2	3	4	5
Alter	37	24	70	70	30
Blutdruck	120/80		120/75	160/90	130/65
Senkung	71	36	72/113	6/14	41/55
Wechselnde Schmerzen in d. Extremitäten	+		+	+	+
Haemoglobin	57%	64%	52%	85%	38%
Leukocyten	17 000	3800	18 800	21 400	16 000
Stabkernige	23	19.5	14	70	20
Eosinophile	4	0.5	9.5	0	3.5
Lymphocyten	8	13	12	2.5	11
Monocyten	4	3.5	8	2.5	6.5

Deutung der Nierenveränderungen.

Die Entstehung der Nierenveränderungen denken wir uns in der Weise, daß es zuerst zur Ansiedlung von Bakterien in den

Glomerulusschlingen kommt, gefolgt von einer Thrombose. Die Fibrinmassen werden langsam zu Fibrinoid und schließlich in Hyalin umgewandelt. Der Nachweis fibrinoider Massen beweist also ein frühes Stadium, der Nachweis hyaliner Massen ein späteres. Liegt die Thrombose im Vas afferens, so kommt es zur Zerstörung des ganzen Glomerulus.

Die Veränderungen am einzelnen Glomerulus sind in jedem Fall herdförmig. Läsionen im Sinne einer diffusen Glomerulonephritis sind nicht zu erkennen; es sind meist sehr viele Glomeruli befallen, allerdings mit graduellen Unterschieden, doch kommen in allen Beobachtungen auch eine Reihe unveränderter Glomeruli vor. Das Nebeneinander der verschiedensten Altersstufen der Glomerululäsionen in einem Schnitt beweist, daß die Streuung vom Herd in einer Vielzahl von Schüben erfolgt sein muß. Es liegt somit in allen unseren Fällen eine typische sog. *embolisch-nichteitrige Herdnephritis (Löhhlein)* vor. Die periglomeruläre Entzündung ist nach unseren Untersuchungen zweifelsohne abhängig von der Herdnephritis. Erst nachdem es zur Verbackung zwischen den Glomerulusschlingen und der Kapsel gekommen ist, scheinen die Mikroorganismen in das periglomeruläre Gewebe zu gelangen. Primär besteht also in jedem unserer Fälle eine Herdnephritis, in deren Gefolge sich erst als Komplikation sekundär die Periglomerulitis entwickelt. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, daß *Davson, Ball* und *Platt* unter 14 Fällen von Periarteriitis nodosa der Nieren dreimal eine ausgedehnte granulomatöse Periglomerulitis beobachtet haben.

Klinisch ist das hervorstechende Symptom das Fehlen einer Hypertonie, wie es zwar für die Herdnephritis typisch ist, bei unseren Fällen aber mit ihren starken glomerulären Zerstörungen doch überrascht. Andererseits kommt es abweichend vom gewohnten Bild der Herdnephritis zur Steigerung des Rest-N in den Fällen 1 und 5; die Beobachtung 1 zeigte außerdem Ödeme.

Die außerordentlich schweren anatomischen Veränderungen in den Beobachtungen 1, 3, 4 und 5 und der klinische Verlauf sind für die Herdnephritis ungewöhnlich, wenn man die Kriterien der herdförmigen Nephritis mit *Fahr* wie folgt annimmt: herdförmige Prozesse in einer beschränkten Zahl Glomeruli, Fehlen aller Nierenfolgen wie Uraemie, Ödeme, Blutdrucksteigerung und Retinitis.

Das Versagen der Nierenfunktion ist hinreichend erklärt durch

die subtotale Erkrankung des Glomerulusapparates und die ebenfalls sehr starke Infiltration des Interstitium in den Fällen 1, 3, 4 und 5. Interstitielle Prozesse können, wie von *Zollinger* gezeigt wurde, Uraemie bedingen. Auch *Wegener*, *Litzner* und *Heilmann* verzeichnen bei ihren Beobachtungen eine Rest-N-Erhöhung.

Eigentümlich berührt — wie gesagt — das Fehlen einer Blutdrucksteigerung, wie man sie doch bei der von uns beschriebenen subtotalen Veränderung des Glomerulusapparates erwarten dürfte, und wie sie ebenfalls bei den Fällen von *Wegener*, *Litzner* und *Heilmann* angegeben wird. Die Erklärung findet sich vielleicht in der Annahme einer Gefäßlähmung und Retention blutdrucksenkender Substanzen (Detoninen), wie sie bei der nekrotisierenden Nephrose mit Uraemie und bei der chronischen Glomerulonephritis mit Uraemie vorkommen können (*Fahr*).

Das Nebeneinander von Herdnephritis und Nephrose wird auch von *Zollinger* (2) angegeben. Dabei wird angenommen, die Glomerulonephrose sei der Ausdruck einer chronischen Störung des Eiweißstoffwechsels, wie sie bei chronischen Infekten bekannt ist.

Wegener faßt die Arterienveränderungen seiner drei Beobachtungen als generalisierte Arteriitis vom Bilde einer Periarteriitis nodosa auf; auch *Ringertz* berichtet über zwei eigene Fälle, die als Periarteriitis nodosa eingeordnet werden. Wir halten die Arterienveränderungen unserer Fälle nicht für eine Periarteriitis nodosa.

Zur Pathogenese und Aetiologie der Nierenläsion.

Wie wir bei den Endocarditiden und Arteriitiden einen Rheumatyp, einen Lentatyp und einen Ulcerosatyp annehmen können (*v. Albertini*), möchten wir aus den pathologisch-anatomischen Befunden und dem klinischen Bild unserer fünf Beobachtungen eine Infektion mit lentaartiger Konstellation des Virulenz-Resistenz-Verhältnisses ableiten. Unsere Nachforschungen hatten sich deshalb vor allem auf einen möglichen Streuherd zu konzentrieren.

Im Fall 1 entwickelte sich, ausgehend von dem chronischen Infekt der oberen Luftwege durch Aspiration, eine chronische, teilweise abscedierende lobuläre Pneumonie. Es läßt sich ferner eine wohl sekundäre Thrombophlebitis in der Lunge nachweisen.

Der Fall 2 liegt ähnlich. Auch hier entstand durch Aspiration von Partikeln und Erregern der Nasen-Rachen-Affektion eine chro-

nische Herdpneumonie mit Übergreifen der Entzündung auf die Gefäße. Auch hier ist der Streuherd in einer Thrombophlebitis in der Lunge zu erblicken.

Aus der Anamnese von Fall 3 entnehmen wir, daß im Abstand von einem Jahr zwei schwere Bronchitiden durchgemacht wurden. Die histologische Untersuchung ergibt: Zeichen einer abgeheilten Pneumonie mit geringgradiger Thrombophlebitis pulmonalis (= Streuherd).

Der Streuherd von Fall 4 ist retrospektiv aus Mangel an histologischen Präparaten nicht mehr zu eruieren.

Bei Fall 5 handelt es sich um eine typische Endocarditis lenta, bei welcher die Endocarditis polyposa et ulcerosa aortae als charakteristischer Streuherd in Erscheinung trat.

Als Streuquelle haben wir also in den Fällen 1, 2 und 3 eine Thrombophlebitis in den Lungen und bei Fall 5 eine Endocarditis polyposa et ulcerosa aortae festgestellt. Beachtenswert erscheint uns die Tatsache, daß dreimal ein schwerer chronischer Infekt der oberen Luftwege das primäre Leiden darstellte, welches zur chronischen Herdpneumonie mit lokaler Thrombophlebitis führte. Übrigens scheinen auch die Fälle von *Wegener* dasselbe Bild gezeigt zu haben: Schwerste chronische Affektionen der oberen Luftwege, davon ein Fall mit nekrotisierender Bronchopneumonie, ein weiterer mit infarktartigen Herden in den Lungen mit cavernösen Einschmelzungen, bei dem dritten Fall wird allerdings eine Lungenveränderung nicht angeführt. Das oft erwähnte (Bronchiektasen), aber sehr selten bewiesene Vorliegen einer bakteriellen Streuung im großen Kreislauf, ausgehend von infektiös bedingten Veränderungen der Lungenvenen, ist jedenfalls in unseren Beobachtungen 1 bis 3 histologisch bewiesen. Ähnliche Befunde von Thrombophlebitis pulmonalis haben *v. Albertini* und *Verdan* bei Bronchiektasen (Fälle IV und V) erhoben. Auch diese Autoren führen die von ihnen gefundenen Arteriitiden in Nieren und Magen auf eine Streuung ausgehend vom Venenprozeß in den Lungen zurück (Herdinfektion).

Der Fall von *Litzner* und *Heilmann* liegt anders; es kam hier weder zu einer Affektion der oberen Luftwege noch zu einer Lungenbeteiligung. Als Streuherd bei offenem Foramen ovale wirkte eine Thrombophlebitis am Oberschenkel.

Die bacteriaemisch bedingten Absiedelungen führen bei der Lentakonstellation in der Niere primär zur sog. embolischen

Herdnephritis (*Löhlein*). Ihren Entstehungsmechanismus denken wir uns dabei in der Form, daß es zu einer Ansiedlung von Mikroorganismen in den Glomerulusschlingen kommt, welche eine Thrombose zur Folge hat. Für eigentlich embolische Verschleppungen ganzer Thromben von den Herzklappen fehlen sichere Anhaltspunkte.

In der rein perifokalen lympho-plasmocytären Entzündung erblicken wir eine resorptive Abwehrreaktion des Körpers (Lit. siehe *Zollinger*, 1). In unseren Fällen halten wir die periglomeruläre Granulombildung nicht für perifokal entstanden. Die histologischen Befunde lassen vielmehr vermuten, daß das Eindringen von Mikroorganismen aus den Schlingen in das Interstitium zur Entstehung und Unterhaltung der periglomerulären Komponente führt. In Abbildung 2 können wir zeigen, daß nur im Bereich der mit der Kapsel verbackenen Glomerulusschlingen eine periglomeruläre Entzündung besteht, während außerhalb dieses Bereiches das periglomeruläre Gewebe reaktionslos ist. In späteren Stadien allerdings breitet sich der periglomeruläre Prozeß oft kontinuierlich um den ganzen Glomerulus aus (s. Abb. 4). Als weiteres Argument gilt die Beobachtung des Bestehenbleibens der periglomerulären, granulomatösen Entzündung selbst um Glomeruli, die schon vollständig hyalin umgewandelt und reaktionslos sind.

Welches Agens kommt nun für die Auslösung dieser eigenartigen Nierenveränderung in Frage? Die Fälle von *Wegener* werden von diesem Autor, zusammen mit *Fahr*, als toxisch bedingte herdförmige Nephritis beurteilt. Die histologischen Merkmale unserer Beobachtungen machen die Anwesenheit von Mikroorganismen und ihrer Stoffwechsel- und Abbauprodukte wahrscheinlich, jedoch ergaben nur die Fälle 4 und 5 einen positiven Blutplattenbefund (Fall 4 dissoziierter *Pyococcus aureus*, Fall 5 *Streptococcus pyogenes non haemolyticus*). Fall 3 hatte wiederholt ein negatives Ergebnis. Die Patienten 1 und 2 wurden in dieser Richtung nicht untersucht. Nebenbei erwähnt sei der Sputumbefund von Fall 1 — *Streptococcus pyogenes haemolyticus*. Bei den Fällen von *Wegener* waren die Blutplatten stets negativ, bei *Litzner* und *Heilmann* finden wir darüber keine Angaben.

Nach Gram gefärbte Schnitte lassen weder im Glomerulus noch in der periglomerulären Entzündung Mikroorganismen erkennen, allerdings dürfte hier der entzündliche Prozeß schnell zu einer Zerstörung der Keime geführt haben, so daß ein Nachweis im Schnitt nicht mehr möglich ist.

Ein spezifisches Agens der primären Herdnephritis unserer Fälle dürfte kaum anzunehmen sein und konnte auch bakteriologisch in den Beobachtungen 4 und 5 ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich kommen verschiedenartige Erreger in Frage, die dann bei entsprechendem Virulenz/Resistenz-Quotienten eine Reaktionslage erzeugen, bei der es zu einer Entzündung vom Lenta-typ kommt.

Das Übergreifen der Herdnephritis auf die Umgebung und das selbständige Weiterbestehen dieser granulomatösen Periglomerulitis scheint nach den Beobachtungen von *Wegener* und unseren Fällen 1, 2 und 3 besonders bei chronischen Infekten der oberen Luftwege aufzutreten, wobei sekundär Herdpneumonien entstehen und es zu Thrombophlebitiden kommt. Doch zeigen die Mitteilungen von *Litzner* und *Heilmann* und unsere weiteren Fälle 4 und 5, daß ein Infekt der oberen Luftwege keineswegs eine *Conditio sine qua non* ist.

Zusammenfassung.

Es wird über fünf Fälle von chronischer lentaartiger Allgemeininfektion berichtet, bei denen sich eine Herdnephritis mit eigenartiger periglomerulärer Granulombildung entwickelte. Die Periglomerulitis wird als Folge des Übergreifens des infektiösen Prozesses der Glomerulusschlingen auf das Kapselgewebe aufgefaßt. Klinisch ist das Bild uncharakteristisch, Blutdrucksteigerung fehlt. Ein chronischer Infekt der obern Luftwege scheint auch in den Fällen der Literatur das Grundleiden darzustellen. Eine chronische Herdpneumonie mit Thrombophlebitis pulmonalis wirkt als Streuquelle. Es kann jedoch auch eine Endocarditis lenta, eine Thrombophlebitis cruris usw. als Focus eine Periglomerulitis bewirken.

Résumé.

L'auteur décrit cinq cas d'infection générale à évolution chronique rappelant l'endocardite lente dans lesquels sont apparues des néphrites en foyers avec formation de granulomes périglomerulaires. Il explique la périglomerulite par l'extension à la capsule de Bowman du processus inflammatoire d'abord localisé aux anses des glomérules. L'image clinique n'a rien de caractéristique, il n'y a pas d'élévation de la tension artérielle. De même que dans les autres cas publiés jusqu'à présent l'affection primaire semble être une inflammation chronique des voies respira-

toires supérieures. Une bronchopneumonie chronique avec thrombophlébite des veines pulmonaires peut être le foyer de dissémination. Mais une endocardite lente, une thrombophlébite de la jambe, etc., peuvent aussi être à l'origine d'une périglomerulite.

Riassunto.

Comunicazione su 5 casi di una infezione generalizzata cronica, tipo «lenta», nei quali si sviluppò una nefrite a focolaio con particolari formazioni granulomatosi periglomerulari. La periglomerulite viene attribuita all'estensione del processo infettivo dalle anse glomerulari al tessuto della capsula. Il quadro clinico non è affatto caratteristico; la pressione del sangue rimane invariata. L'affezione causale dovrebbe essere ricercata, anche secondo i casi della letteratura, in una infezione cronica delle vie respiratorie superiori. L'infezione focale è costituita da una polmonite cronica a focolaio con tromboflebite polmonale; però anche una endocardite lenta, una tromboflebite crurale, ecc., possono essere all'origine di una periglomerulite.

Summary.

In five cases of chronic systemic infection simulating *Osler's* disease focal nephritis with peculiar periglomerular granulomas were found at post mortem. This periglomerulitis probably is due to a spread of the infectious process from the glomerulus into the periglomerular space. The clinical picture was not characteristic, and there was no increased blood-pressure. In these cases as well as in those previously described in the literature a chronic infection of the upper respiratory passages seemed to constitute the primary cause leading to a chronic focal pneumonia with pulmonary thrombophlebitis from where systemic dissemination took place. Endocarditis lenta as well as any thrombophlebitis can be the cause of periglomerulitis.

Literatur.

Albertini, A. v.: *Helv. Med. Act.* 11, 233 (1944); *Schweiz. med. Wschr.* 1947, 670. — *Albertini, A. v.*, und *Cl. Verdan*: *Ziegler's Beitr. Path.* 100, 430 (1938). — *Davson, J., J. Ball* und *R. Platt*: *Anat. J. Med.* 17, 175 (1948). — *Fahr, Th.*: in *Henke-Lubarsch: Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist.*, Springer, Berlin VI, 1 (1925), u. Nachtrag zu VI, 2 (1934). — *Hüchel, R.*: in *Kaufmann, Lehrbuch d. spez. Path.*, De Gruyter, Berlin 1941. — *Kimmelstiel, P.*, und *C. Wilson*: *Am. J. Path.* 12, 83 (1936). — *Litzner* und *Heilmann*: *Klin. Wschr.* 49, 1224 (1941). — *Ringertz, N.*: *Nord. Med.* 36, 2252 (1947). — *Wegener*: *Verh. Dtsch. Path. Ges.* 29, 202 (1936). — *Zollinger, H.*: 1. *Die interstitielle Nephritis*, Karger, Basel 1945; 2. *Helv. Med. Act.* 12, 23 (1945).

Curriculum Vitae.

Am 2. 4. 1917 wurde ich zu Königsberg geboren. Nach Ablegung der Matura an einer Oberrealschule studierte ich Medizin an den Universitäten Bern, Berlin, Königsberg, Zürich. In Zürich bin ich seit dem Sommersemester 1948 immatrikuliert.